## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ім. П.Л. ШУПИКА**

ПОЛІЩУК ОЛЕГ ЛЕОНІДОВИЧ

УДК 618.1:615.256.3:616.61-002.3

ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ КОНТРАЦЕПЦІЇ У

ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

**14.01.01 – акушерство та гінекологія**

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

### Київ – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Науковий керівникдоктор медичних наук, професор **Вдовиченко Юрій Петрович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології

**Офіційні опоненти**

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ „Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України”, завідувач відділення реабілітації репродуктивної функції жінок

доктор медичних наук **Ромащенко Оксана Василівна,** ДУ „Інститут урології АМН України”, головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології

Захист дисертації відбудеться “\_26\_”\_червня\_ 2008 року о \_12\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий “\_23\_”\_травня\_2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор Романенко Т.Г.

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** В даний час все більше уваги приділяється проблемам планування сім’ї, регуляції дітонародження, які тісно пов’язані з питаннями контрацепції (Б.М. Венцківський, 1997; И.Б. Вовк и соавт., 1998; В.К. Чайка и соавт., 1999). В нашій країні найчастіше використовуються внутрішньоматковий і бар’єрний методи профілактики небажаної вагітності, а частота гормональної контрацепції набагато нижча порівняно з країнами Європи (В.М. Запорожан, 2000; В.И. Кулаков и соавт., 2005). В той же час вплив цих способів контрацепції на функціональний стан нирок вивчені недостатньо, а наявні публікації носять неоднозначний характер. Так, з одного боку, гормональні контрацептиви пропонують для нормалізації дисгормональних порушень, а з іншого – внутрішньоматкові контрацептиви сприяють контамінації піхви різними мікроорганізмами, внаслідок чого істотно змінюється стан системного й місцевого імунітету (Г.М. Савельєва, 1998; Р.В. Богатырёва и соавт., 1999).

Однією з найактуальніших проблем сучасної репродуктології є вплив екстрагенітальної патології на зміни ендокринологічного статусу й стану мікробіоценозу статевих шляхів (Н.Г. Гойда, 1999; М.М. Шехтман, 2003), а частота соматичної захворюваності коливається в межах 40-60% (А.Я. Сенчук та співавт., 2001; В.Е. Дашкевич и соавт., 2005) і поки немає тенденції до її зниження. В структурі екстрагенітальної патології одне з провідних місць займає хронічний пієлонефрит (ХП), рівень якого зростає з року в рік, а ефективність запропонованих лікувально-профілактичних методик залишається недостатньо високою (М.М. Шехтман, 2003).

Не дивлячись на значне число наукових повідомлень з проблеми контрацепції за останні роки, питання профілактики непланованої вагітності у жінок з ХП, практично не вивчено, хоча їх необхідність не викликає сумнівів.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика “Актуальні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров’я жінки та перинатальної охорони плода на сучасному етапі” № держ. реєстрації: 0106 U010506 з 12.2006 по 12.2011.

# Мета роботи і завдання дослідження. Метою роботи було зниження частоти непланованої вагітності й побічних ефектів різних методів контрацепції у жінок з ХП на основі комплексного вивчення ендокрино-логічного статусу, біохімічних, гемостазіологічних показників і стану мікробіоценозу піхви, а також розробки методики поєднаного використання ГК і медикаментозної корекції.

Для реалізації вказаної мети було поставлено такі завдання:

1. Вивчити ефективність внутрішньоматкової і гормональної контрацепції у жінок з ХП.

2. Установити вплив внутрішньоматкової і гормональної контрацепції на біохімічні й гемостазіологічні зміни при ХП.

3. З’ясувати особливості мікробіоценозу статевих шляхів і зміни ендокринологічного статусу у жінок з ХП, які використовують різні методи контрацепції.

4. Розробити й впровадити нову методику контрацепції у жінок з ХП на основі використання гормональної контрацепції в поєднанні з медикаментозною корекцією.

*Об′єкт дослідження –*  жінки з ХП репродуктивного віку, які не планують вагітність*.*

*Предмет дослідження* **–** ендокринологічний статус, біохімічні й гемостазіологічні показники, мікробіоценоз статевих шляхів.

*Методи дослідження* – клінічні, біохімічні, гемостазіологічні, мікробіологічні, ендокринологічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше вивчено порівняльні аспекти застосування внутрішньоматкового і гормонального методів контрацепції у жінок з ХП. Вперше вивчено вплив різних методів контрацепції у жінок з ХП на біохімічні й гемостазіологічні зміни.

Вперше встановлено взаємозв’язок між частотою і клінічними проявами побічних ефектів і ускладнень з одного боку, і особливостями біохімічних і гемостазіологічних змін, мікробіоценозу піхви й ендокринологічного статусу з іншого, у жінок з ХП. Це дозволило патогенетично обгрунтувати, вперше запропонувати й впровадити комплексний метод контрацепції у жінок з ХП на підставі поєднаного застосування гормональної контрацепції і медикаментозної корекції.

**Практичне значення одержаних результатів.** Показано переваги і недоліки внутрішньоматкового і гормонального методів контрацепції у жінок з ХП, що дозволяє практичним лікарям здійснювати індивідуальний підхід до вибору того або іншого методу контрацепції у жінок цієї групи. Вивчено порівняльні аспекти основних клінічних проявів генітального й соматичного характеру у жінок з ХП, які використовують різні методи контрацепції.

Показано більш високу ефективність і прийнятність комплексного методу контрацепції (застосування гормональної контрацепції поєднано з медикаментозною корекцією) порівняно з ВМК у жінок з ХП.

Запропоновано методи контролю за ефективністю й прийнятністю різних методів контрацепції у жінок з ХП з використанням біохімічних, гемостазіологічних, ендокринологічних і мікробіологічних показників.

**Особистий внесок здобувача.** Планування та виконання наукових досліджень проведено безпосередньо автором за період 2003-2006 рр. Автором проведено клініко-лабораторне та функціональне обстеження 150 жінок, які використовували різні методи контрацепції, 100 з яких були з ХП. Автором розроблено методику комплексного використання гормональних контрацептивів і медикаментозної корекції у жінок з ХП. Лабораторні, клінічні та функціональні дослідження виконані безпосередньо дисертантом та за його участю.

Автором розроблено практичні рекомендації щодо підвищення ефективності й прийнятності контрацепції у жінок з ХП для попередження абортів та їх негативних наслідків.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення та висновки дисертаційної роботи оприлюднені на пленумах асоціації акушерів-гінекологів України (Харків, вересень, 2004 р.; Львів, вересень, 2005 р.), на засіданні асоціації акушерів-гінекологів Києва і Київської області (червень, вересень, 2004 р.), на науково-практичних конференціях „Актуальні питання репродуктології” (2004 травень; жовтень, 2005 і квітень, 2006 р.), на конференції молодих учених КМАПО ім. П.Л. Шупика (вересень, 2005 р.), на міжнародних школах семінарах „Досягнення і перспективи перинатальної медицини” (Київ, 2006, лютий) і „Актуальні питання ендоскопії в гінекології” (Київ, 2006, червень), на 1 спеціалізованій медичній виставці „Здоров’я жінки і дитини” (Київ, 23-26 травня 2006 р).

**Публікації**. За темою кандидатської дисертації опубліковано 4 наукових роботи, 3 з яких у часописах та збірниках, затверджених ВАК України, причому 3 - самостійні.

**Обсяг та структура дисертації**. Дисертація викладена на 118 сторінках комп’ютерного друку, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків та списку використаних джерел, який включає 182 джерел кирилицею та латинікою. Робота ілюстрована 21 таблицею та 8 рисунками.

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об’єкт, методи та методологія досліджень.** Для вирішення поставленої мети і завдань було обстежено 50 соматично і гінекологічно здорових жінок репродуктивного віку, які використовували для контрацепції механічні засоби - контрольна група. Дві основні групи складали 100 жінок репродуктивного віку з ХП, які використовували різні методи контрацепції: І група - 50 жінок з ХП, які використовували ВМК і ІІ група - 50 жінок з ХП, які використовували поєднання гормональної контрацепції й медикаментозної корекції. При підборі методів контрацепції пацієнтки мали право вибору після проведеної попередньої бесіди та позитивних і негативних моментів кожного варіанту контрацепції. Кожна пацієнтка давала особисту згоду на використання того чи іншого варіанту запобігання непланованої вагітності.

При розробці методики контрацепції у жінок з ХП грунтувалися на необхідності забезпечення високого контрацептивного ефекту, усуваючи побічний вплив та сприяючи поліпшенню стану здоров’я жінок з ХП, шляхом комбінованого застосування ОК з підтримуючою медикаментозною корекцією.

Методика полягала у використанні впродовж 3 місяців гормональної контрацепції (етінілестрадіол 0,03 мг + дросперінон 3 мг) поєднано з підтримуючою медикаментозною терапією (канефрон), а потім використовували тільки гормональні контрацептиви. У разі зміни клінічного перебігу основної соматичної патології (ХП) до гормональної контрацепції додавали підтримуючу медикаментозну терапію.

Ми зробили свій вибір саме на препараті етінілестрадіол 0,03 мг + дросперінон 3 мг, який має виражений антимінерало-кортикоїдний та антиандрогенний ефект, але не впливає негативно на сечовидільну систему. Канефрон використовували як профілактичний протизапальний засіб рослинного походження, що добре зарекомендував себе при лікуванні гострого (в комплексі з антибіотиками) та ХП.

У спеціально розробленій карті обстеження реєстрували відомості про спадковість, перенесені захворювання (дитячі інфекції, загальні і гінекологічні захворювання, оперативні втручання тощо). Особливий акцент робили на виявленні перенесених раніше запальних захворюваннях, і, зокрема, сечостатевих органів. Вивчали особливості становлення й характер менструальної й генеративної функції жінки, дані про попередні вагітності, аборти, перебіг післяпологового періоду. З’ясовували характер методів контрацепції, які застосовувалися до періоду даного дослідження, їх ефективність, прийнятність, наявність побічних реакцій і ускладнень у період їх застосування, причини відмови від того або іншого методу контрацепції. Вивчали сімейний і соціальний стан жінок, кількість статевих партнерів.

Діагноз ХП уточнювався за допомогою УЗД нирок, загального аналізу сечі, сечі по Нечипоренко, по Зімницькому і бактеріальних посівів сечі.

УЗД проводили за допомогою апарату „Siemens Soline Sl 250” (Германія), що працює в реальному масштабі часу (А.Н. Стрижаков и соавт., 2005).

Контрацептивна ефективність методу визначалася на підставі зареєстрованого числа випадків вагітності під час застосування того або іншого методу контрацепції. Індекс Перля обчислювали шляхом перерахунку числа вагітних на 100 жінок, що приймали даний метод контрацепції протягом 1 року по формулі:

число вагітних х 1200

число менструальних циклів

Гормональні дослідження проводили радіоімунологічним методом (Е.М. Вихляева, 2002; В.Н. Серов и соавт., 2005) та включали визначення в плазмі крові вмісту естріадіолу (Е), прогестерону (ПГ), тестостерону (Т), пролактину (Прл), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ).

Біохімічне дослідження плазми крові складалося із визначення основних показників ліпідного, вуглеводного і білкового обміну (креатинін, сечовина, тимолова й сулемова проби, загальний білірубін, кон’югований білірубін, холестерин, β-ліпопротеїди, тригліцериди, лужна фосфатаза, АЛТ, АСТ, ЛДГ), а також у вивченні вмісту основних параметрів водно-сольового і мінерального обміну (калій, натрій, кальцій, хлориди, залізо і мідь). Всі дослідження виконували в біохімічній лабораторії на аналізаторі “Біомедика” за загальноприйнятими методиками (Г.И. Назаренко и соавт., 2000).

Ми зупинилися на основних показниках гемостазу (Г.И. Назаренко и соавт., 2000): гематокрит, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (протромбіновий індекс), тромбіновий час; визначення фібриногену, визначення кількості тромбоцитів, спонтанна агрегація тромбоцитів.

Для оцінки стану мікробіоценозу статевих шляхів використовували загальноприйняті критерії (К.В. Воронин та співав., 2004; R.S. Gibbs, 2000). Бактеріологічні дослідження вагінального секрету проводили за загальноприйнятою методикою (Н.А. Лопаткин, 1998).

Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера та співавт. (2004) з використанням комп’ютера “Pentium-IV”. Достовірність відміни пари середніх обчислювалась за допомогою критеріїв Ст’юдента та Фішера. Графіки оформлювали за допомогою програм “Microsoft Excell 7.0”.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Аналізуючи основні особливості клінічної характеристики обстежених жінок необхідно відмітити, що пацієнтки основних груп (І і ІІ) знаходилися на диспансерному обліку у лікаря терапевта або нефролога й у момент обстеження специфічної медикаментозної корекції в зв’язку з ХП не потребували.

Згідно з одержаними нами результатами середній вік пацієнток контрольної групи складав 28,2±2,4 роки і достовірно не відрізнявся від цього значення в основних групах (20,5±2,3 і 30,1±2,5 роки; p>0,05). Вивчення росто-вагових взаємовідношень вказує також на відсутність достовірних відмінностей між контрольною і основними групами (p>0,05). Середні показники пульсу й АТ свідчать про відсутність достовірних відмінностей як за діастолічнимм показником (p>0,05), так і за систолічним (p>0,05).

У сучасній літературі (В.К. Чайка и соавт., 1999; В.М. Запорожан, 2000) широко обговорюється питання впливу репродуктивного анамнезу на вибір конкретного методу контрацепції. За нашими даними середнє число вагітностей в контрольній групі складало 3,2±0,3, а в основній було достовірно вищим (І група - до 4,8±0,2; p<0,05 та ІІ група - до 4,7±0,2; p<0,05). Аналізуючи дані відмінності слід вказати, що вони були не за рахунок пологів (p>0,05), а внаслідок більш високого числа артифіційних (І група - до 2,8±0,2; p<0,05 та ІІ група - 3,0±0,2; p<0,05) та мимовільних абортів (І група - до 0,8±0,01; p<0,05 та ІІ група - до 0,6±0,01; p<0,05). Іншими словами, пацієнтки з ХП частіше регулювали непланову вагітність шляхом артифіційних абортів, що є дуже небажаним моментом з урахуванням їх соматичного стану. При оцінці анамнезу попередніх вагітностей звертає на себе увагу той факт, що в 50% випадків мали місце ранні гестози й прееклампсія, в 20,0% - передчасні пологи, в 16,0% - аномалії пологової діяльності й в 10,0% - післяпологові гнійно-запальні ускладнення. Одержані дані свідчать про ряд серйозних відхилень репродуктивного анамнезу у жінок з ХП і необхідність розробки для них ефективних методів профілактики непланованої вагітності.

На конкретний варіант запропонованої методики контрацепції суттєво впливає гінекологічна патологія в анамнезі (А.Я. Сенчук и соавт., 2001; В.К. Чайка, 2001). Так, у жінок контрольної групи в поодиноких випадках мав місце передменструальний синдром (4,0%). Порівняно з цим, у пацієнток основних груп до початку контрацепції відмічено суттєвий рівень різних варіантів гінекологічної захворюваності в анамнезі з переважанням запальних захворювань органів репродуктивної системи (І група – 20,0% і ІІ – 22,0%) і порушень менструального циклу (І група – 16,0% і ІІ – 14,0% відповідно), частота яких за групами не розрізнялася.

Безумовно, напередодні призначення розроблених нами методик контрацепції проводили корекцію та санацію патологічних змін шийки матки, порушень менструального циклу та вогнищ інфекції. Тривалість різних варіантів підготовчого етапу була різною та носила індивідуальний характер.

Особливу увагу ми приділяли анамнезу основної соматичної патології. Як було вже відмічено вище, жінки основних груп мають ХП, причому з переважанням хронічного перебігу (І група – 62,0% і ІІ – 64,0%) порівняно з хронічним рецидивуючим перебігом (І група – 38,0% і ІІ – 36,0%). При цьому встановлено, що пієлонефрит розвинувся в результаті висхідної уриногенної інфекції (цистит, уретрит) (І група – 36,0% і ІІ – 38,0%), на фоні хронічних запальних процесів геніталій (сальпінгоофорит, ендометрит) (І група – 24,0% і ІІ – 22,0%), гематогенним шляхом (після перенесеного хронічного тонзиліту, карієсу зубів, гастритів і коліту) (І група – 22,0% і ІІ – 24,0%) і внаслідок прееклампсії при попередній гестації (І група – 18,0% і ІІ – 16,0%). Крім того, первинний пієлонефрит було діагностовано дещо частіше (І група – 56,0% і ІІ – 58,0%), ніж вторинний (І група – 44,0% і ІІ – 42,0%), також як однобічний (І група – 72,0% і ІІ – 70,0%), в порівнянні з двобічним (І група – 28,0% і ІІ – 30,0%). Одержані результати свідчать про переважання хронічних форм однобічного пієлонефриту, що розвивається, як правило, вторинно після перенесених запальних процесів генітальної й екстрагенітальної локалізації, що погоджується з даними сучасної літератури (М.М. Шехтман, 2003; В.И. Медведь, 2004).

При розробці конкретних методик профілактики непланованої вагітності у пацієнток з ХП ми враховували контрацептивний анамнез, що на думку ряду авторів є достатньо важливим аспектом (Р.В. Богатырёва и соавт., 1998; А.И. Шашина, 2005). Одним з основних відмінних моментів у обстежених жінок з ХП з’явилося переважання в анамнезі бар’єрних засобів контрацепції (І група – 28,0% і ІІ група – 24,0%), біологічного календаря (І група –22,0% та ІІ група – 24,0%), внутрішньоматкових контрацептивів (І група – 6,0% та ІІ група – 4,0%) та перерваного статевого акту (І група –14,0% та ІІ група – 16,0%). ОК раніше пацієнтки І і ІІ груп взагалі не використовували. Порівняно з цим, серед жінок контрольної групи частіше всього зустрічались ОК (24,0%), механічні засоби (20,0%) та ВМС (18,0%).

Отже, як показали результати проведеної клінічної характеристики обстежених жінок, профілактика непланованої вагітності є одним з найважливіших питань у жінок з ХП. Поряд з цим, вирішення даного питання повинно бути з урахуванням індивідуальних особливостей жіночого організму, а також клініко-лабораторних проявів ХП. Тому, на наш погляд, дуже важливі порівняльні методи контрацепції у пацієнток основних груп.

Як було вже відзначено вище, ВМК було використано в 50 жінок з ХП, які складали І групу. При веденні цих пацієнток необхідно відмітити, що внутрішньоматкові контрацептиви вводили тільки за бажанням пацієнток і обстежували їх до і після введення. Певна частина представлених результатів узята нами із амбулаторних карт спостереження й безпосередньо при зборі анамнезу у обстежених жінок. Для розробки найоптимальнішої методики контрацепції у пацієнток з ХП, ми вважали за доцільне представити саме порівняльні аспекти внутрішньоматкової та гормональної контрацепції, що достатньо широко обговорюється в сучасній літературі (Р.В. Богатырёва и соавт., 1999; А.Я. Сенчук и соавт., 2001).

Так, згідно з нашими даними, ВМК було введено без ускладнень у 92,0% жінок, а у 8,0% введення контрацептиву було ускладнено через спазм внутрішнього зіва, що було усунуто шляхом застосування спазмолітиків. Крім того, у 4,0% пацієнток процедура введення ускладнилася непритомним станом, що не зажадав застосування терапії. Також, немаловажним є і факт зберігання больового синдрому в 54,0% жінок протягом 1-10 днів після введення ВМК, для купіювання якого було використано спазмолітики й анальгетики.

Клінічна ефективність ВМК в жінок з ХП протягом 1 року складала 94,0% (3 випадки вагітності), а коефіцієнт Перля складав 1,6. Після різноманітних причин ВМК було видалено в 22,0% жінок, причому протягом перших 3 місяців у 12,0%, а протягом ще 3 місяців - у 10,0% пацієнток. Тут необхідно наголосити на тому факті, що у 10,0% жінок відбулася повна або часткова (6,0%) експульсія контрацептиву. Через 1 місяць це відбулося у 8,0% пацієнток, а у 2,0% через 3 місяця. Серед інших причин видалення ВМК можна відзначити гострі сальпінгоофорити, гіперполіменорею й больовий синдром, що не піддається медикаментозній корекції (по 4,0%). Порівняно з цим контрацептивний ефект гормональної контрацепції складав 100%. Випадках вимушеної відміни препарату етінілестрадіол 0,03 мг + дроспіренон 3 мг у пацієнток з ХП ми не спостерігали. Особливої уваги заслуговує частота різноманітних побічних реакцій й ускладнень. Так, сумарний показник побічних ефектів ВМК мав стійку тенденцію зростанню з 12,0% через 3 місяця до 28,0% - через один рік. Серед їх основних проявів переважали міжменструальні кров’янисті виділення (12,0%), диспауревнія й альгодисменорея (10,0%) і емоційна лабільність (6,0%). Характеризуючи стерпність гормональної контрацепції необхідно відзначити, що частота побічних реакцій складала через 3 місяця - 6,0%, через 6 місяців - 8,0% і через 12 і 24 місяців - 10,0%. Серед основних проявів негативних побічних ефектів можна виділити міжменструальні кров’янисті виділення (4,0%), нагрубання молочних залоз (4,0%) й істотну надбавку (до 4-5 кг) маси тіла (2,0%). Крім того, в поодиноких випадках мали місце ну дота, головний біль й емоційна лабільність. Аналіз змін АТ показав, що достовірних розбіжностей з боку показників систолічного й діастолічного тиску не встановлено (p>0,05). Серед позитивних моментів використання гормональної контрацепції можна відзначити зниження менструальної крововтрати й частоти альгодисменореї (із 10,0% до 2,0%; p<0,01) і виникнення симптомів передмен-струального синдрому.

При наступному динамічному спостереженні протягом півроку після припинення гормональної контрацепції в 36,0% випадків наступила бажана вагітність, що у 22,0% закінчилася своєчасними пологами, а в інших - прогресувала в даний момент. Після видалення ВМК частота настання вагітності складала всього лише 18,0%, з яких на момент обстеження пологами завершилася у 8,0% пацієнток.

Отже, як показали отримані клінічні результати, використання гормональної контрацепції препаратом етінілестрадіол 0,03 мг + дроспіренон 3 мг поєднано з препаратом канефрон має високу ефективність (100,0%), а також позитивно впливає при альгодисменореї та передменструльному синдромі. Порівняно з цим, використання ВМК у пацієнток з ХП супроводжується високою частотою побічних ефектів (28,0%) і вимушеного видалення (22,0%), а контрацептивний ефект складав 94,0%, що узгоджується з даними сучасної літератури про високу частоту різних ускладнень ВМК у пацієнток з соматичною захворюваністю (М.М. Шехтман, 2003; В.И. Медведь, 2004).

З огляду на істотний рівень побічних реакцій і ускладнень ми вважали за доцільне вивчити вплив ВМК і гормональної контрацепції на ендокринологічний статус, біохімічні, гемостазіологічні зміни, а також на мікробіоценоз статевих шляхів. Так, при використанні ВМК можна відзначити відсутність достовірних відмінностей між групами в 1 фазу циклу протягом всього досліджуваного періоду з боку всіх параметрів. Порівняно з цим, у лютеїнову фазу через 6 місяців мало місце достовірне зниження вмісту ПГ (до 15,4±1,4 нмоль/л; р<0,05) і ЛГ (до 71,3±5,8 нмоль/л; р<0,05). Аналогічна закономірність зберігалася і через 12 місяців (до 15,7±1,5 нмоль/л; р<0,05 і до 72,1±6,0 нмоль/л; р<0,05). Співставляючи ці дані зі значним рівнем побічної реакції й ускладнень можна виділити високий ризик розвитку недостатності лютеїнової фази при використанні ВМК у жінок з ХП.

При використанні гормональної контрацепції характер виявлених змін рівня основних статевих гормонів відповідав даним контрольної групи (p>0,05), що вказує на профілактичну спрямованість гормональних контрацептивів в плані можливих гормональних змін у жінок з ХП і підтверджує думку ряду авторів (В.К. Чайка, 2001; Е.М. Вихляева, 2002; В.Я. Голота та співав., 2004) про позитивний вплив КОК на ендокринологічний статус пацієнток з екстрагенітальною патологією.

На відміну від попередніх даних ендокринологічного статусу, аналіз основних змін біохімічних показників ми проводили згідно з рекомендаціями сучасної літератури (Г.И. Назаренко и соавт., 2001) незалежно від фази менструального циклу. Так, згідно з одержаними даними, до початку використання ВМК нами не встановлено достовірних відмінностей з боку параметрів (р>0,05), що вивчаються, що підтверджує наявність стійкої ремісії ХП. Аналогічна закономірність збереглася протягом 3 місяців використання ВМК, а через 6 місяців мало місце достовірне збільшення вмісту креатиніну (контрольна група - 56,8±2,1 мкмоль/л і І - 56,8±2,1 мкмоль/л; р<0,05), сечовини (контрольна група - 4,7±0,3 ммоль/л і І - 5,9±0,2 ммоль/л; р<0,05) і ЛФ (контрольна група - 149,9±9,7 мкмоль/л і І - 176,8±8,1 мкмоль/л; р<0,05). Одержані результати не перевищують верхню межу норму, проте порівняно з контрольною групою мають достовірні відмінності (р<0,05), що може свідчити про підвищення ризику рецидиву ХП на фоні використання ВМК.

При використанні гормональної контрацепції через 6 місяців мало місце достовірне збільшення вмісту креатиніну (контрольна група - 56,8±2,1 мкмоль/л і ІІ - 65,8±3,2 мкмоль/л; р<0,05), сечовини (контрольна група - 4,7±0,3 ммоль/л і ІІ - 6,1±0,3 ммоль/л; р<0,05) і ЛФ (контрольна група - 149,9±9,7 мкмоль/л і ІІ - 177,1±7,8 мкмоль/л; р<0,05).

Одержані результати стали підставою для додаткового призначення препарату канефрон у тих пацієнток, у яких мали місце достовірні відмінності з боку параметрів, що вивчаються. На наступному етапі через 12 місяців достовірні відмінності між контрольною і ІІ групами були відсутні (р>0,05), що збереглося і після 24 місяців від початку використання КОК і додаткового використання канефрону вже не вимагало.

Вивчені гемостазіологічні показники у пацієнток при використанні ВМК не мають достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою (р>0,05). Порівняно з цим при використанні гормональної контрацепції через 6 місяців спостерігалось достовірне збільшення АЧТЧ (контрольна група – 46,2±1,2 сек і ІІ - 54,7±1,3 сек; р<0,05). В даній ситуації ми вважали за доцільне додаткове призначення аспірину в мінімальній профілактичній дозі (100 мг). Надалі, після 12 місяців достовірні відмінності з боку АЧТЧ між контрольною і ІІ групами зникли (р>0,05), що збереглося і на завершальному етапі – через 24 місяці.

Отже, як свідчать результати проведених досліджень, використання ВМК підвищує ризик рецидиву ХП, що виявляється наявністю достовірних змін з боку ряду біохімічних параметрів, що зберігається впродовж 12 і 24 місяців. Порівняно з цим призначення КОК пацієнткам з ХП призводить через 6 місяців від початку прийому до достовірних змін вмісту креатиніну, сечовини, ЛФ і АЧТЧ, що ми пов’язуємо з наявністю хронічного вогнища інфекції в нирках. В даній ситуації замість відміни КОК ми вважали за доцільне призначення додаткової медикаментозної корекції (канефрон і аспірин) впродовж 3 місяців, що дозволило вже на наступному етапі обстеження усунути достовірні відмінності з боку цих параметрів. Враховуючи 100% клінічну ефективність препарату етінілестрадіол 0,03 мг + дроспіренон 3 мг такий підхід ми вважаємо обгрунтованим і можливим для практичного використання у цих пацієнток. Використання ВМК у пацієнток з ХП носить дещо обмежений характер, що підтверджується результатами клініко-лабораторних методів дослідження.

Нині достатньо інформативними методами контролю за можливістю використання різних методів контрацепції є дані про стан мікробіоценозу статевих шляхів (Н.А. Лопаткин, 1998; К.В. Воронин и соавт., 2004; R.S. Gibbs, 2000). Результати проведеного мікроскопічного дослідження до початку контрацепції (ВМК і КОК) свідчать про відсутність суттєвих відмінностей з боку параметрів, що вивчаються, між пацієнтками контрольної групи та з ХП. Надалі, після 6 місяців використання ВМК можна було спостерігати іншу картину вагінального відокремлюваного, що свідчить про явне переважання в І групі клітин епітелію (контрольна група –2,7±0,2 і І - 7,9±0,5; р<0,001) і лейкоцитів (контрольна група – 3,3±0,3 і І - 5,2±0,2; р<0,01). Крім того, у цих пацієнток переважала змішана флора (контрольна група – 34,0 % і І – 60,0 %) в рясній кількості (І група – 78,0 %). У великій кількості випадків (88,0%) спостерігалася наявність „ключових клітин” з високим рівнем їх лізису (86,0 %), а також поява таких мікроорганізмів, як Mobiluncus (54,0 %) і Bacteroides (36,0 %). Хоча запальна реакція слизової піхви не характерна для порушень мікробіоценозу, при мікроскопуванні мазків вагінального відокремлюваного нерідко відзначали до 5 і більш лейкоцитів в полі зору поєднано з коковими і кокобацилярними морфотипами в значній кількості адгезованих на лейкоцитах. Описана мікробіологічна картина була характерна для порушень мікробіоценозу статевих шляхів, що потребувало або видалення ВМК, або використання засобів для ефективної корекції дисбіозу піхви, що виник.

Порівняно з цим, при використанні етінілестрадіолу 0,03 мг + дроспіренону 3 мг нами не встановлено достовірних відмінностей з боку всіх параметрів проведеного мікрокопічного дослідження.

Одним з механізмів контролю вагінальної мікрофлори є висока адгезивна здатність молочнокислих бацил до поверхні епітеліальних клітин. Ендогенні штами лактобактерій, що мають високу адгезивну активність і тісно взаємодіють із слизовою оболонкою піхви, мають селективні переваги як перед умовно-патогенними мікроорганізмами, так і перед екзогенними лактобактеріями. Прикріпляючись до епітеліоцитів, автохтонні штами забезпечують тим самим феномен резистентності колонізації (Н.А. Лопаткин, 1998). Мікроскопічне дослідження, що проводиться на першому етапі обстеження, часто не дає вичерпної інформації про стан мікрофлори. Тому нами було зроблено детальне бактеріологічне дослідження до використання контрацепції.

У основних групах нами встановлено відсутність достовірних відмінностей відносно контрольної групи, що свідчить про адекватну підготовку пацієнтки до введення ВМК або використання КОК.

Ми вважали за доцільне представити динаміку бактеріологічних досліджень через 6 місяців використання ВМК у пацієнток з ХП. При цьому, у пацієнток з ХП на фоні використання ВМК встановлено достовірне зниження Lactobacillus spp. (контр. група – 6,3±0,1 КУО/мл і І - 3,5±0,3 КУО/мл; р<0,01) і Bifidobacterium spp. (контр.група – 4,2±0,2 КУО/мл і І - 3,3±0,2 КУО/мл; р<0,05) при одночасному збільшенні числа E. coli (контр. група – 3,8±0,3 КУО/мл і І - 5,1±0,2 КУО/мл; р<0,05), Enterococcus spp. (контр. група – 3,8±0,2 КУО/мл і І - 6,1±0,4 КУО/мл; р<0,01) і S. aureus (контр. група – 3,8±0,3 КУО/мл і І - 5,6±0,2 КУО/мл; р<0,01), а також поява Bacteroides spp. (І група – 3,2±0,2 КУО/мл), Peptococcus spp. (І група – 3,7±0,3 КУО/мл) і Peptostreptococcus spp. (І група – 3,5±0,3 КУО/мл). Причому, така закономірність була характерна як по типу моноінфекції, так і у складі багатоклітинних асоціацій.

На відміну від цього, при використанні КОК нами не встановлено достовірних відмінностей з боку всіх параметрів бактеріологічного обстеження пацієнток.

Отже, як свідчать результати проведених мікробіологічних досліджень, при використанні ВМК у пацієнток з ХП вже через 6 місяців спостерігаються значні зміни у складі мікрофлори, які виявляються пригніченням лактофлори, забезпечуючої резистентність колонізації. На цьому фоні відбувається розширення спектру і збільшення чисельності умовно-патогенної мікрофлори. Очевидно, що така мікробіологічна картина представляє загрозу репродуктивному здоров’ю жінки. В зв’язку з цим представляється доцільним проводити не тільки бактеріоскопічне, але і детальне бактеріологічне дослідження, що дозволяє виявити потенційних патогенів. Оскільки такі зміни мікроекології піхви представляють серйозну загрозу репродуктивному здоров’ю жінок необхідність видалення ВМК або їх своєчасна корекція представляється очевидною. Використання КОК не призводить до порушень мікробіоценозу статевих шляхів і не вимагає не тільки відміни препарату, але і додаткового використання специфічної корекції.

Таким чином, як показали результати проведених досліджень, введення ВМК жінкам з ХП є недостатньо ефективним. Крім того, виникаючі порушення ендокринологічного та мікробіологічного статусу поєднано з достовірними змінами ряду біохімічних параметрів є клінічно не сприятливими, що диктує необхідність пошуку нових рішень поставленого наукового завдання. Використання гормональної контрацепції поєднано з медикаментозною корекцією у жінок з ХП є клінічно більш ефективне, а також не супроводжується порушеннями мікробіоценозу статевих шляхів та ендокринологічного статусу. До позитивних моментів запропонованої методики слід віднести й нормалізацію біохімічних і гемостазіологічних показників. Отримані результати дозволяють рекомендувати запропоновану методику для використання в практичній охороні здоров’я частіше в порівнянні з використанням ВМК.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне обгрунтування та запропоновано нове вирішення важливого наукового завдання щодо зниження частоти непланованої вагітності й побічних ефектів різних методів контрацепції у жінок з ХП на основі комплексного вивчення ендокринологічного статусу, біохімічних, гемостазіологічних показників і стану мікробіоценозу піхви, а також розробки методики поєднаного використання гормональних контрацептивів і медикаментозної корекції.

1. Використання поєднаної гормональної й медика-ментозної контрацепції у пацієнток з ХП забезпечує 100% ефективність і не призводить до вимушеної відміни КОК. При використанні ВМК клінічна ефективність складає 94,0% при коефіцієнті Перля 1,6.
2. Сумарний показник побічних ефектів ВМК у пацієнток з ХП має стійку тенденцію до зростання з 12,0% через 3 місяця до 28,0% - через один рік. Серед їх основних проявів переважали міжменструальні кров’янисті виділення (12,0%), диспауревнія й альгодисменорея (10,0%) і емоційна лабільність (6,0%), що вимагає призначення додаткової медикаментозної корекції.
3. При оцінці сприйняття гормональної контрацепції частота побічної реакції складає через 3 місяця - 6,0%, через 6 місяців - 8,0% і через 12 і 24 місяців - 10,0%. Серед основних проявів негативних побічних ефектів можна виділити міжменструальні кров’янисті виділення (4,0%), нагрубання молочних залоз (4,0%) й істотну надбавку (до 4-5 кг) маси тіла (2,0%), які проходять самостійно і не вимагають призначення додаткової медикаментозної корекції.
4. Вимушене видалення ВМС у пацієнток з ХП впродовж 1 року відбувалося в 22,0% випадків: повна або часткова експульсія (10,0%), гострий сальпінгоофорит (4,0%), гіперполіменорея (4,0%) і больовий синдром (4,0%).
5. Застосування ВМС у пацієнток з ХП є чинником ризику порушення мікробіоценозу статевих шляхів, що виявляється високою частотою (88,0%), появою Mobiluncus (54,0 %) і Bacteroides (36,0 %), зниженням Lactobacillus spp. (до 3,5±0,3 КУО/мл) і Bifidobacterium spp. (до 3,3±0,2 КУО/мл) при одночасному збільшенні числа E.coli (до 5,1±0,2 КУО/мл), Enterococcus spp. (до 6,1±0,4 КУО/мл) і S.aureus (до 5,6±0,2 КУО/мл; р<0,01), а також появою Bacteroides spp. (3,2±0,2 КУО/мл), Peptococcus spp. (3,7±0,3 КУО/мл) і Peptostreptococcus spp.(3,5±0,3 КУО/мл).
6. Використання розробленої методики контрацепції у пацієнток з ХП дозволяє знизити частоту порушень менструального циклу (з 14,0% до 4,0%), попередити порушення мікробіоценозу статевих шляхів і не впливає негативно на біохімічні й гемостазіологічні показники.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для зниження частоти непланованої вагітності у пацієнток з ХП необхідно віддавати перевагу поєднаному використанню препарату етінілестрадіол + дроспіренон в комплексі з канефроном впродовж перших 3 місяців, після чого можливе самостійне використання етінілестрадіолу + дроспіренону. При появі достовірних змін з боку основних біохімічних (вміст креатиніну, сечовини і ЛФ) і гемостазіологічних показників (АЧТЧ) необхідно додаткове викоричтання канефрону і аспірину в мінімальній терапевтичній дозі.

2. За наявності протипоказань для гормональної контрацепції у пацієнток з ХП можливе використання ВМК з додатковою корекцією мікробіоценозу статевих шляхів і гомеостазу.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ**

**ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Полищук О.Л. Сравнительные аспекты контрацепции у пациенток с хроническим пиелонефритом // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. праць. - Вип. 9. - Київ-Луганськ, 2003. - С. 135-139.
2. Вдовиченко Ю.П., Полищук О.Л. Сочетанное использование гормональной контрацепции и канефрона с целью контрацепции у пациенток с хроническим пиелонефритом // Репродуктивное здоровье женщины. - 2005. - № 1. - С. 137-139.
3. Полищук О.Л. Профилактика непланируемой беременности у женщин с хроническим пиелонефритом // Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. - № 3. - С. 231-233.
4. Полищук О.Л. Особенности контрацепции у пациенток с хроническим пиелонефритом // Тез. докл. научн.-практ. конф. „Актуальные аспекты репродуктивного здоров’я”. - Репродуктивное здоровье женщины. - 2004. - № 2. - С. 162.

### АНОТАЦІЯ

Полищук О.Л.

Порівняльні аспекти контрацепції у жінок з хронічним пієлонефритом.

Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Спеціальність 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Київ, 2008.

Наукова робота присвячена зниженню частоти непланованої вагітності й побічних ефектів різних методів контрацепції в жінок із хронічним пієлонефритом на основі комплексного вивчення ендокринологічного статусу, біохімічних, гемостазіологічних показників і стану мікробіоценозу піхви, а також розробки методики поєднаного використання гормональних контрацептивів і медикаментозної корекції. Вивчено порівняльні аспекти використання внутрішньоматкового й гормонального методів контрацепції в жінок із хронічним пієлонефритом, а також вплив цих методів контрацепції на біохімічні й гемостазіологічні зміни. Показано переваги й недоліки різних методів контрацепції, що дозволяє практичним лікарям здійснювати індивідуальний підхід до вибору того або іншого методу контрацепції в жінок цієї групи. Вивчено порівняльні аспекти основних клінічних проявів генітального й соматичного характеру. Показано більш високу ефективність комбінованого методу контрацепції порівняно із внутрішньоматковою контрацепцією в жінок із хронічним пієлонефритом. Запропоновано методи контролю за ефективністю й прийнятністю різних методів контрацепції з використанням біохімічних, гемостазіологічних, ендокринологічних і мікробіологічних показників.

Ключові слова: контрацепція, хронічний пієлонефрит.

### THE SUMMARY

Polishchuk O.L.

Comparative aspects of contraception at women with a chronic pyelonephritis.

Manuscript. Thesis for a degree of candidate of medical sciences.

Specialty 14.01.01 – obstetric and gynecology.

P.L.Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education of Health of Ukraine.

Kiev, 2008.

Scientific work is devoted to decrease in frequency of not planned pregnancy and by-effects of various methods of contraception at women with a chronic pyelonephritis on the basis of complex studying endocrinological status, biochemical, hemostaziological parameters and a condition microbiozenose vaginas, and also development of a technique complex uses of hormonal contraceptives and medicamentous correction. Comparative aspects of use intrauterine and hormonal methods of contraception at women with a chronic pyelonephritis, and also influence of these methods of contraception on biochemical and hemostaziological changes are investigated. Advantages and lacks of various methods of contraception that allows practical doctors to carry out an individual approach to a choice of this or that method of contraception at women of this group are shown. Comparative aspects of the basic clinical displays genital and somatic character are investigated. Higher efficiency of the combined method of contraception is shown in comparison with intrauterine contraception at women with a chronic pyelonephritis. A quality monitoring behind efficiency and an acceptability of various methods of contraception with use biochemical, hemostaziological, endocrinological and microbiological parameters are offered.

Key words: contraception, a chronic pyelonephritis.

### АННОТАЦИЯ

Полищук О.Л.

Сравнительные аспекты контрацепции у женщин с хроническим пиелонефритом.

Рукопись. Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук.

Специальность 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины.

Киев, 2008.

Научная работа посвящена снижению частоты непланированной беременности и побочных эффектов различных методов контрацепции у женщин с хроническим пиелонефритом на основе комплексного изучения эндокринологического статуса, биохимических, гемостазиологических показателей и состояния микробиоценоза влагалища, а также разработки методики сочетанного использования гормональных контрацептивов и медикаментозной коррекции. Изучены сравнительные аспекты использования внутриматочного и гормонального методов контрацепции у женщин с хроническим пиелонефритом, а также влияние этих методов контрацепции на биохимические и гемостазиологические изменения. Показаны преимущества и недостатки различных методов контрацепции, что позволяет практическим врачам осуществлять индивидуальный подход к выбору того или другого метода контрацепции у женщин этой группы. Изучены сравнительные аспекты основных клинических проявлений генитального и соматического характера. Показана более высокая эффективность комбинированного метода контрацепции по сравнению с внутриматочной контрацепцией у женщин с хроническим пиелонефритом. Предложены методы контроля за эффективностью и приемлемостью различных методов контрацепции с использованием биохимических, гемостазио-логических, эндокринологических и микробиологических показателей.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование сочетанной гормональной и медикаментозной контрацепции у пациенток с хроническим пиелонефритом обеспечивает 100% эффективность и не приводит к вынужденному отмены КОК. При использовании ВМК клиническая эффективность составляет 94,0% при коэффициенте Перля 1,6. Суммарный показатель побочных эффектов ВМК у пациенток с хроническим пиелонефритом имеет стойкую тенденцию к росту с 12,0% через 3 месяца до 28,0% - через один год. Среди их основных проявлений преобладали межменструальные кровянистые выделения (12,0%), диспаурения и альгодисменорея (10,0%) и эмоциональная лабильность (6,0%), что требует назначения дополнительной медикаментозной коррекции. При оценке переносимости гормональной контрацепции частота побочной реакции составляет через 3 месяца - 6,0%, через 6 месяцев - 8,0% и через 12 и 24 месяцев - 10,0%. Среди основных проявлений отрицательных побочных эффектов можно выделить межменструальные кровянистые выделения (4,0%), нагрубание молочных желез (4,0%) и существенную прибавку (до 4-5 кг) массы тела (2,0%), которые проходят самостоятельно и не требуют назначения дополнительной медикаментозной коррекции. Вынужденное удаление ВМС у пациенток с хроническим пиелонефритом в течение 1 года происходило в 22,0% случаев: полная или частичная экспульсия (10,0%), острый сальпингоофорит (4,0%), гиперполименорея (4,0%) и болевой синдром (4,0%). Применение ВМС у пациенток с хроническим пиелонефритом является фактором риска нарушения микробиоценоза половых путей, который оказывается высокой частотой (88,0%), появлением Mobiluncus (54,0 %) и Bacteroides (36,0 %), снижением Lactobacillus spp. (до 3,5±0,3 КУО/мл) и Bifidobacterium spp. (до 3,3±0,2 КУО/мл) при одновременном увеличении числа E.coli (до 5,1±0,2 КУО/мл), Enterococcus spp. (до 6,1±0,4 КУО/мл) и S.aureus (до 5,6±0,2 КУО/мл; р<0,01), а также появлением Bacteroides spp. (3,2±0,2 КУО/мл), Peptococcus spp. (3,7±0,3 КУО/мл) и Peptostreptococcus spp.(3,5±0,3 КУО/мл). Использование разработанной методики контрацепции у пациенток с хроническим пиелонефритом позволяет снизить частоту нарушений менструального цикла (с 14,0% до 4,0%), предупредить нарушение микробиоценоза половых путей и не влияет отрицательно на биохимические и гемостазиологические показатели.

Ключевые слова: контрацепция, хронический пиелонефрит.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АТ – артеріальний тиск;

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час;

БВ – бактеріальний вагіноз;

ВМК – внутрішньоматкова контрацепція;

Е – естрадіол;

ЕКГ – електрокардіограма;

КУО – колонієутворюючі одиниці;

ЛГ – лютеїнізуючий гормон;

ЛФ – лужна фосфатаза;

M – середня арифметична величина;

ОК – оральні контрацептиви;

ПГ – прогестерон;

Прл – пролактин;

Т – тестостерон;

УЗД – ультразвукова діагностика;

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон;

ХП – хронічний пієлонефрит;

ЧСС – частота серцевих скорочень;

ЦНС – центральна нервова система;

t – критерій Ст’юдента

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>